

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ



УДК 616.72-002:616.78-053.8

ПОДАГРА: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

В.В. Цурко¹, И.В. Егоров, М.В. Елисеева

*Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова*

Подагра – распространенное системное метаболическое тофусное заболевание с нарушением пуринового обмена и гиперурикемией. Формирование кристаллов моноурата натрия и их отложение в органы и ткани вызывает воспаление, наиболее ярким проявлением которого служит подагрический артрит. Заболевание обусловлено внешними средовыми и (или) генетическими факторами. Рассмотрены клинические особенности подагры у пациентов пожилого возраста и принципы лечения с точки зрения доказательной медицины. Показаны преимущества низкодозовой комбинации бисопролола и гидрохлортиазида.

Ключевые слова: подагра, сердечно-сосудистая патология, антигипертензивная терапия, полиморбидность, гидрохлортиазид, бисопролол
Key words: gout, cardiovascular pathology, metabolic syndrome

¹ Цурко Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии и гериатрии ПМГМУ. Тел.: 8(499)782-31-09. E-mail: mtprdm@dol.ru.

Подагрическим артритом страдают около 2% мужчин 30 лет и старше и женщин 50 лет и старше, а к 80 годам болезнь диагностируется у 9% мужчин и 6% женщин. За рамками этих статистических данных остаются пациенты, которые в связи с редкостью суставных атак никогда не обращались к врачу или сами научились купировать их. В связи со значительным улучшением качества жизни прогнозируется дальнейший рост заболеваемости подагрой.

Подагра у пожилых пациентов имеет ряд клинических особенностей. Суставной синдром уже в первые 3 года болезни носит полиартикулярный характер с частыми рецидивами при коротких периодах между приступами, с высоким уровнем гиперурикемии.

Одним из важнейших механизмов возникновения гиперурикемии является уменьшение почечной экскреции уратов вследствие дефекта в их транспорте. Так, если нормальная экскреция моноурата натрия почками при низкопуриновой диете составляет в среднем 600 мг/сут, то у пациентов с подагрой в 70–75% случаев наблюдается либо относительное (на фоне гиперпродукции мочевой кислоты и повышения ее пула), либо абсолютное уменьшение экскреции моноурата натрия. Уменьшение выделения мочевой кислоты происходит при артериальной гипертензии. Отмечена тесная связь подагры и артериальной гипертензии. Одним из объяснений может служить прямая зависимость между выделением мочевой кислоты и натрия. Исследования позволяют предполагать общую закономерность изменений функции почек и нарушения выделения как натрия, так и моноурата натрия. При этом предполагаемое влияние гидростатического и онкотического давления в перитубулярных капиллярах на изменение объема экстрацеллюлярной жидкости, фильтрующейся фракции и выделение натрия, вероятно, правомерно распространить и на механизмы выделения мочевой кислоты.

В 2002 г. гиперурикемия была также представлена Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) в качестве одного из основных критериев метаболического синдрома и рассматривается как маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний, а на этапе развития сердечной недостаточности – как риск-фактор неблагоприятного прогноза. Кроме того, по результатам Japanese Acute Coronary Syndrome Study гиперурикемия ассоциируется с повыше-

нием риска общей смертности при остром инфаркте миокарда.

Артериальная гипертензия диагностируется у пожилых пациентов – в 70–93%, ИБС – в 40–60%, хроническая сердечная недостаточность – в 20–40%, хроническая почечная недостаточность – в 20–60%, сахарный диабет типа 2 – в 40–50% случаев. Высокая частота коморбидности связана со значимым атеросклерозом.

Лечение пациента с подагрой в пожилом возрасте затруднено из-за накопления различных болезней, увеличения приема медикаментов, прежде всего диуретиков, низких доз аспирина и других препаратов, обладающих гиперурикемическим действием, снижения функции систем и органов, в первую очередь почек и печени. Это может привести к трудностям в подборе терапии, увеличивает тяжесть и количество лекарственных осложнений.

Под нашим наблюдением с 2000 г. находится 472 пациента с разными сроками заболевания. Лишь у 12 (средний возраст $32,4 \pm 3,2$ года) подагра выступает в качестве «моноболезни» без клинических и лабораторных признаков коморбидного состояния. Все остальные пациенты были полиморбидны: каждый третий пациент имеет нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, каждый второй – ожирение, два из трех пациентов – артериальную гипертензию и нарушение обмена липидов, что интегрирует подагру в серьезную общетерапевтическую проблему.

Терапевтические подходы к пациентам с метаболическим синдромом, «синдром X», сегодня широко обсуждаются. В том числе и особенности контроля над артериальной гипертензией у этой категории больных. Нам же хотелось не столько подтвердить эффективность при подагре признанных фармакологических групп антигипертензивных препаратов-фаворитов, сколько обсудить возможность использования их комбинации, целесообразность которой до сих пор декларируется как спорная. Речь идет о сочетании β -адреноблокатора с тиазидным диуретиком.

Результаты крупнейших клинических исследований ALLHAT, STOP-Hypertension, INVEST, LIFE показали, что для достижения целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов требуется назначение в 62–92% двух и более антигипертензивных препаратов. Сегодня в своей работе врачи ориентируются на данные доказа-

тельной медицины. Но в таком случае мы не можем не учитывать результаты и таких авторитетных исследований, как ASCOT, ACCOMPLISH, TRAVEND, STAR, в каждом из которых тиазид-содержащая комбинация сравнивалась с тиазид-несодержащей и в части метаболической безопасности потерпела фиаско. Заметим, что ни из одного из исследований не были исключены пациенты с исходной дислипидемией, ожирением, сахарным диабетом. В 3 исследованиях из 5 гидрохлортиазид использовался в «метаболически скомпрометированной» дозе 25 мг и, наконец, в ASCOT гидрохлортиазид вообще сочетался с атенололом (!) и сравнивался с комбинацией амлодипина и периндоприла, что заведомо предопределяло получение как некорректного результата, так и в ряде случаев — некорректных выводов.

Учитывая, что у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией ИБС развивается чаще, чем в популяции (60% пациентов с подагрой умирают от сердечно-сосудистой патологии), в целом ряде случаев им показано лечение β -адреноблокаторами. При лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией мы используем β -адреноблокаторы постоянно. За последние 10 лет классификация β -блокаторов значительно пополнилась новыми препаратами. Их различают по избирательности связывания β -рецепторов (неселективные β_1 -, β_2 -адреноблокаторы и селективные β_1 -адреноблокаторы), наличие внутренней симпатомиметической активности. Некоторые β -блокаторы обладают вазодилатирующими свойствами, опосредованными блокадой α_1 -адренорецепторов (карведилол) или стимуляцией β_2 -рецепторов, или через механизмы, независимые от адреноблокады (небиволол). Кроме этого, β -блокаторы подразделяют на липофильные и гидрофильные. Но несмотря на появление все новых препаратов, практический врач зачастую распространяет на них представления о данной фармакологической группе: « β -адреноблокаторы негативно влияют на метаболические показатели».

Первые представители этого класса препаратов дают весь спектр нежелательных эффектов. Они способствуют повышению гликемии натощак, могут продлять индуцированную инсулином гипогликемию и маскировать ее симптомы, повышают уровень триглицеридов и снижают холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), способствуют увеличению массы тела.

Впрочем, не стоит забывать неожиданный результат британского исследования UKPDS, показавшего, что использование атенолола и каптоприла у 1148 пациентов с диабетом было одинаково эффективным как для достижения антигипертензивного эффекта, так и для снижения риска таких осложнений, как смерть, связанная с диабетом, и прогрессирование ретинопатии. На современном этапе при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом стали применяться карведилол и бисопролол, доказательная база для которых более чем внушительная.

Проведено немало международных исследований, подтверждающих безопасность бисопролола у пациентов с сахарным диабетом. В многоцентровом исследовании VIP из 2723 пациентов с сахарным диабетом типа 2 треть пациентов получали селективный β -блокатор бисопролол. Результаты показали, что общая смертность за 3 года уменьшилась на 44%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 42%. Бисопролол не оказывал негативного влияния ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы.

H. U. Janka с соавт. после 2 недель терапии бисопрололом, оценивая концентрацию глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо, не выявили достоверных различий в изменении уровня глюкозы и сделали вывод о том, что на фоне лечения бисопрололом у пациентов с сахарным диабетом не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств. В исследовании SIBIS-II у больных сахарным диабетом типа 2 бисопролол также снижал риск смерти.

В России статины получают около 15% пациентов. Как было показано рядом исследований, селективные β -блокаторы уменьшают уровень триглицеридов, повышают холестерин ЛПВП, препятствуют перекисному окислению липидов. Это в полной мере относится к бисопрололу. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, принимающих бисопролол в течение длительного времени.

Переходим к обсуждению метаболической безопасности гидрохлортиазида, в прошлом считавшегося патриархом антигипертензивной терапии. Точка зрения исследователей великолепно отражена в исследовании, анализирующем влияние диуретиков на углеводный и минераль-

ный обмен в зависимости от применяемой дозы. В нем убедительно показано, что лишь доза гидрохлортиазида в 6,25 мг является метаболически нейтральной в отношении уровня глюкозы крови. Малые дозы гидрохлортиазида и тиазидоподобных диуретиков не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, уменьшение экскреции кальция на фоне длительного применения этих препаратов является положительным моментом в лечении женщин, страдающих АГ в постменопаузе.

Комбинированная тиазидсодержащая антигипертензивная терапия воздействует на самые различные звенья патогенеза артериальной гипертензии, в частности на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержку жидкости. Клиническим следствием этого является увеличение эффективности лечения на 20–30% по сравнению с монотерапией. При этом сокращается время подбора терапии, существенно повышается приверженность пациентов к лечению и снижается его стоимость. Именно поэтому выяснение метаболически нейтральной дозы тиазидового диуретика поставило вопрос о целесообразности применения комбинации «β-адреноблокатор + диуретик» в лечении пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в начале терапии, а также у лиц с метаболическими нарушениями. Это нашло свое отражение в виде сочетания бисопролола: в дозе 2,5, 5 и 10 мг + 6,25 мг гидрохлортиазида.

Очевидно, что такая маленькая доза гидрохлортиазида сама по себе не имеет собственной гипотензивной активности. Но ее добавление к бисопрололу в зависимости от его дозы усиливало эффект β-адреноблокатора на 13% и более. Показано, что 2,5 мг бисопролола в комбинации с 6,25 мг гидрохлортиазида оказывает более выраженный антигипертензивный эффект, чем 10 мг бисопролола в монотерапии. Аддитивный характер эффекта комбинации препаратов наблюдался при всех дозах бисопролола, сохранялся в течение всего 24-часового междозового интервала, был стабильным и не зависел от возраста, пола и расы больных и их отношения к курению.

Нами было проведено открытое предварительное исследование, в которое включены 58 пациентов с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови, находящимся у верхней границы или на 10% превышающим лабораторную норму с мягкой или умеренной артериальной гипертензией

без хронической сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности.

Лодоз (бисопролола 5 мг и гипотиазида 6,25 мг) назначен на 2 недели с последующим определением уровня урикемии. Комбинированный препарат оказался не только эффективным в отношении гемодинамической коррекции, но и абсолютно метаболически нейтральным. Это позволяет пока условно говорить, что при наличии показаний данный препарат может безопасно использоваться у пациентов с гиперурикемией и подагрой. Более серьезный вывод о безопасности малых доз гипотиазида в сочетании с бисопрололом у пациентов с подагрой требует проведения более тщательно спланированного контролируемого многоцентрового исследования.

Важно помнить, что у пациента с подагрой, осложнившейся хронической болезнью почек, имеется, как правило, поражение сердечно-сосудистой системы. Поэтому нефро- и кардиопротективный эффект будет иметь ряд общих механизмов реализации таких показателей, как нормализация артериального давления, липидного состава крови, уровня мочевой кислоты, протеинурии (микроальбуминурии), контроль инсулинорезистентности, гиперсимпатикотонии. Однако для достижения нефропротективного эффекта часто требуется повышение средних терапевтических доз блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, аллопуринола, статинов, спиронолактонов, эритропоэтина, а при очередном рецидиве острого или обострении хронического подагрического артрита повышения дозы НПВП, что может привести к нестабильности гемодинамики, водно-электролитного обмена, острому повреждению печени и значительно усугубить имеющиеся почечные и нарушения других органов.

Комбинированная нефро- и кардиопротекция, воздействующая одновременно на разные механизмы прогрессирования ХПН и сердечно-сосудистой патологии и использующая как основную, так и плейотропные эффекты препарата, часто позволяет добиться необходимой цели быстрее и с большей безопасностью с применением более низких доз вследствие синергизма препаратов.

Как показало исследование UKPDS, при хронической болезни почек I–II стадии, сочетающейся с метаболическим синдромом, прогрессирующей протеинурией, сахарным диабетом типа 2

при нормальных цифрах АД, прием метформина более чем у 30% пациентов снизил сердечно-сосудистую смертность. Нефропротективный эффект метформина обусловлен коррекцией инсулинорезистентности и нормализацией индекса массы тела, что приводит к снижению микроальбуминурии. Умеренно выраженный антигипертензивный эффект обусловлен влиянием на кальциевые каналы L-типа. Антипротеинурический эффект обусловлен влиянием на инсулинорезистентность и стимуляцией синтеза адипонектина, торможением гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

Одновременно с изменением стиля жизни пациентам, у которых нарушена толерантность к глюкозе или сахарный диабет типа 2, назначается метформин (глюкофаж). Основное его действие направлено на устранение инсулинорезистентности печени и периферических тканей и, таким образом, повышение чувствительности тканей к инсулину. Препарат подавляет избыточное образование глюкозы печенью. Под влиянием метформина улучшается усвоение глюкозы мышцами, жировой тканью, печенью. Замедление всасывания глюкозы из кишечника приводит к снижению уровня глюкозы после еды. Уменьшение потребления пищи под влиянием метформина сказывается на потере лишних килограммов. В разных исследованиях показано, что метформин оказывает благоприятное воздействие на систему гемостаза и реологические свойства крови (уменьшается свертываемость крови, улучшается кровоток). На фоне лечения метформином, как было доказано завершёнными 13 плацебо-контролируемыми рандомизированными исследованиями, у пациенток к концу I полугодия восстанавливался регулярный овуляторный цикл. Экспериментальные и клинико-морфологические исследования убедительно доказали безопасность и эффективность метформина в качестве терапии.

Начальная доза глюкофажа составляет 500 мг 1–2 раза в сутки во время еды (завтрак и (или) ужин). При отсутствии побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта через 5–6 дней дозу препарата увеличивают до 850–1000 мг. Оптимальная доза его составляет 850 мг 2 раза в сутки. Длительность действия препарата – от 8 до 12 ч. Противопоказанием к назначению метформина являются нарушение

функции почек (снижение клиренса креатинина ниже 50 мл/мин или повышение креатинина в крови выше 1,5 ммоль/л), хроническое злоупотребление алкоголем, беременность, лактация, а также заболевания, сопровождающиеся гипоксическим фоном (недостаточность кровообращения, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда, анемия, острые инфекции, шок, внутривенное введение йодсодержащих веществ). Повышение активности трансаминаз (АЛТ и АСЛ) в сыворотке крови, сопряженное с стеатогепатитом, не является противопоказанием для назначения метформина.

Регулярный прием глитазонов при таких симптомах, как задержка натрия и воды, свойственных хронической почечной недостаточности, способствует уменьшению их проявлений. В отсутствие эффекта от бигуанидов и глитазонов добавление блокаторов рецепторов ангиотензина II обеспечивает нефропротекцию. Их механизм действия проявляется прямым влиянием на адипоциты, подавляет инсулинорезистентность и стимулирует синтез адипонектина, усиливая антипротеинемический эффект, обладает урикозурическим свойством.

Комбинация ингибиторов АПФ с селективными НПВП может способствовать стабилизации АД и почечной гемодинамики. Более того применение селективных НПВП на фоне агрессивной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рассматривается как фактор, стабилизирующий АД, что обусловлено вазоконстрикторным, антикининовым и гипертоническим действием этой группы препаратов. Комбинированное действие АПФ и селективных НПВП оказывает влияние на разные механизмы протеинурии, зависящие от ангиотензина II и связанные с ингибированием простагландина E₂.

Таким образом, адекватный контроль артериального давления в течение суток при однократном приеме, удобная «линейка» доз, невысокая стоимость и, что, пожалуй, является самым важным, уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов как за счет снижения дозы препаратов, так и за счет нивелирования нежелательных эффектов друг друга оказываются важнейшими преимуществами низкодозовой комбинации бисопролола и гидрохлортиазида.

Поступила 23.12.2012